

Przydatność badania występowania zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS) w praktyce klinicznej

Usefulness of testing for the prevalence of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in clinical practice

Grzegorz Hadasik¹, Karolina Hadasik², Agnieszka Świąszek³

¹Oddział Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny „Megrez”, Tychy (Department of General and Oncological Surgery, Specialistic Hospital „Megrez”, Tychy, Poland)

²Klinika Dermatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach (Department of Dermatology, Silesian Medical University, Katowice, Poland)

³Oddział Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Angiologii, Górnośląskie Centrum Medyczne, Katowice (Department of General and Vascular Surgery and Angiology, Upper Silesian Medical Center, Katowice, Poland)

Streszczenie

Zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS) po raz pierwszy opisano w 1991 roku, jako zespół objawów łatwy do zdefiniowania klinicznego. Nie powinien być on traktowany jako rozpoznanie, a raczej jako obraz kliniczny zmian w poziomach mediatorów ostrej fazy, stan nierównowagi całego organizmu będący jego reakcją na uraz, na przykład uraz operacyjny. Już od prawie 25 lat kolejne pokolenia lekarzy zadają sobie pytanie, czy stwierdzenie SIRS u badanego chorego ma sens, a jeśli tak, to jaki? Opublikowano wiele badań zawierających dowody na to, że rozpoznanie SIRS ma związek z: rozwojem niewydolności jedno- lub wielonarządowej, wzrostem częstości zgonów; wydłużeniem czasu hospitalizacji, wydłużeniem czasu pobytu na oddziale intensywnej terapii, rozwojem infekcji, sepsy, ciężkiej sepsy. Podsumowując, należy stwierdzić, że podstawową zaletą używania SIRS jako skali prognostycznej jest łatwość i szybkość badania jego kryteriów, a także praktycznie brak związanych z tym kosztów. Wielokrotnie udowodniono jej dobrą korelację ze znacznie droższymi i trudnymi skalami prognostycznymi, jak APACHE II, APACHE III, SAPS, ISS, MODS. Ocena kryteriów zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, możliwa do wykonania przy łóżku chorego, pozwala lekarzowi na przeprowadzenie szybkiej selekcji chorych i dzięki wyróżnieniu tych, u których jest większe ryzyko poważnych powikłań, włączenie właściwej terapii, zwiększenie czujności oraz ewentualne wykonanie kolejnych rozszerzonych testów laboratoryjnych.

Słowa kluczowe: zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, definicja, patofizjologia, diagnostyka

Chirurgia Polska 2014, 16, 1, 12–19

Abstract

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) was first described in 1991 as a group of syndromes which are easy to define clinically. SIRS should not be perceived as a diagnosis, but rather the clinical picture of changes in the levels of acute phase mediators, or a state of imbalance of the whole body in response to trauma, e.g. surgical trauma. For nearly twenty-five years subsequent generations of physicians have been trying to answer the question whether diagnosing SIRS in a patient makes sense, and if so, why. A number of published studies contain the evidence that the diagnosis of SIRS is associated with the following factors: development of single or multiple organ failure; increase in the incidence of deaths; longer hospitalization; longer stay in the Intensive Care Unit; development of infection, sepsis or severe sepsis. The overall conclusion is that the primary advantage of using SIRS as a prognostic scale is the ease and speed of testing for its criteria, and virtually no related costs. It has been repeatedly proven that it is in good correlation with the much more expensive and difficult prognostic scales, such as APACHE II, APACHE III, SAPS, ISS or MODS. Assessment of the criteria for systemic inflammatory response syndrome, feasible at the patient's bedside, allows the physician to perform a swift selection of patients

and recognize those with a higher risk of serious complications, thus introducing appropriate therapy, increasing vigilance and possibly performing subsequent extended laboratory tests.

Key words: systemic inflammatory response syndrome, definition, pathophysiology, diagnostics

Polish Surgery 2014, 16, 1, 12–19

Definicja, etiologia, patogeneza SIRS

Zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS, *systemic inflammatory response syndrome*) po raz pierwszy opisano w 1991 roku [1] jako zespół objawów łatwy do zdefiniowania klinicznego. Nie powinien być on traktowany jako rozpoznanie, a raczej jako obraz kliniczny zmian w poziomach mediatorów ostrej fazy [2], stan nierównowagi całego organizmu [3] będący jego reakcją na uraz, na przykład uraz operacyjny [4, 5].

Inne przyczyny rozwoju SIRS to: infekcja, uraz, ostre zapalenie trzustki [2], ciało obce (materiał użyty do produkcji endograftów stosowanych w chirurgii naczyń) [6, 7].

Kryteria SIRS (należy rozpoznać 2 lub więcej spośród następujących):

1. temperatura ciała $> 38^{\circ}\text{C}$ lub $< 36^{\circ}\text{C}$;
2. częstość akcji serca $> 90/\text{min}$;
3. częstość oddechów $> 20/\text{min}$ lub $\text{pCO}_2 < 32 \text{ mm Hg}$;
4. liczba leukocytów $> 12\,000/\mu\text{l}$ lub $< 4000/\mu\text{l}$ albo więcej niż 10% niedojrzałych granulocytów obojętnochnych [1].

Stres spowodowany urazem operacyjnym doprowadza do aktywacji osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, co skutkuje uwolnieniem katecholamin oraz kortyzolu z odpowiednio rdzenia i kory nadnerczy [8, 9]. Hormony te powodują wzrost wydzielania prostaglandyny E1 i E2 przez makrofagi oraz hamują wydzielanie przez nie interleukiny IL-12. Wspólne działanie noradrenaliny i kortyzolu oraz zmniejszenie stężenia IL-12 prowadzi do zaburzenia równowagi między limfocytami pomocniczymi (T-helper lymphocyte) Th1 i Th2, a konkretnie spadku aktywności Th1, a wzrostu aktywności Th2 [8, 10]. To zaś wywołuje zmianę stężeń poszczególnych produkowanych przez nie cytokin, a co za tym idzie — spadek odporności komórkowej [11]. Udowodniono, że osłabienie odpowiedzi Th1 zwiększa ryzyko powikłań infekcyjnych, takich jak zapalenie płuc, ropienie ran czy bakteremia [12, 13]. Dodatkowym czynnikiem osłabiającym odpowiedź komórkową organizmu jest spadek stężenia argininy (spowodowany wzrostem aktywności arginazy-1, produkowanej przez komórki supresorowe pochodzenia szpikowego [14, 15]).

W przypadku operacji wykonywanych z powodu niedokrwienia kończyn istotny jest również inny mechanizm rozwoju uogólnionej reakcji zapalnej organizmu, a konkretnie zespół niedokrwienia-reperfuzji. W trakcie zabiegu operacyjnego mającego na celu przywrócenie „fizjologicznego” przepływu krwi dochodzi do wzrostu stężenia tych produktów przemiany materii, które powstają w przebiegu przewlekłego lub ostrego niedokrwienia kończyn dolnych

Definition, etiology and pathogenesis of SIRS

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) was first described in 1991 [1] as a group of syndromes which are easy to define clinically. SIRS should not be perceived as a diagnosis, but rather the clinical picture of changes in the levels of acute phase mediators [2], or a state of imbalance of the whole body [3] in response to trauma, e.g. surgical trauma [4, 5].

Other reasons for the development of SIRS include: infection, acute pancreatitis [2], foreign body (material used for the production of endografts applied in vascular surgery) [6, 7].

SIRS criteria (2 or more of the following should be diagnosed):

1. body temperature $> 38^{\circ}\text{C}$ or $< 36^{\circ}\text{C}$;
2. heart rate $> 90 \text{ bpm}$;
3. respiratory rate $> 20 \text{ bpm}$ or $\text{pCO}_2 < 32 \text{ mm Hg}$;
4. total leukocytes $> 12\,000/\mu\text{l}$, $< 4\,000/\mu\text{l}$ or more than 10% of immature neutrophilic granulocytes [1].

Stress induced by surgical trauma leads to the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, which results in the release of catecholamines from the adrenal medulla and cortisol from the adrenal cortex [8, 9]. These hormones cause an increase in the release of prostaglandins E1 and E2 by macrophages, and inhibit the release of interleukin 12 (IL-12). The combined effect of noradrenaline and cortisol, and decreased IL-12 concentration, leads to Th1 and Th2 imbalance, namely to decrease in the activity of Th1 and increase in the activity of Th2 [8, 10]. That in turn causes a change in the concentrations of individual cytokines produced by them, and thus a decrease in cellular immunity [11]. It has been proven that the weakening of the Th1 response increases the risk of infectious complications such as pneumonia, suppuration of wounds or bacteremia [12, 13]. Another factor weakening the body's cellular response is a decrease in the level of arginine (caused by increased activity of arginase-1 produced by myeloid-derived suppressor cells [14, 15]).

With surgeries due to limb ischemia, another mechanism responsible for the development of the body's generalized inflammatory response, namely the ischemia-reperfusion syndrome, is also significant. During a surgery aimed at the restoration of the 'physiological' blood flow, the concentration of such products of metabolism that are generated in the course of chronic or acute lower limb ischemia rises and the proinflammatory mediators, such as IL-1, IL-6 or TNF- α , get activated [3, 16–18]. Only

oraz do aktywacji mediatorów prozapalnych, takich jak IL-1, IL-6 czy TNF- α [3, 16–18]. Nieliczne doniesienia dowodzą również zmian w stężeniu chemokin RANTES, a także MCP-1, które odgrywają istotną rolę w różnicowaniu komórek T [19, 20]. Uraz typu niedokrwienie–reperfuzja wywołuje również wzrost powstawania wolnych rodników tlenowych [21]. Niedokrwienie może powodować nadmierną reakcję makrofagów tkankowych na lipopolisachrydy obecne na błonach komórkowych bakterii Gram(-) i, co za tym idzie, uszkodzenie narządów [22, 23]. Im stopień niedokrwienia kończyny jest wyższy, tym większe jest ryzyko infekcji bakteryjnej i następczego rozwoju SIRS.

Pomijając rolę regulatorową osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, należy zaznaczyć, że same obrażenia (doznany uraz) doprowadzają do aktywacji dopełniacza, makrofagów tkankowych, monocytów, komórek tucznych, śródbłónka oraz płytek krwi [24]. Niektóre z wymienionych komórek migrują do ogniska zapalenia celem usunięcia czynników uszkodzających, takich jak fragmenty tkanek, komórek czy kompleksy immunologiczne, a następnie pod wpływem wolnych rodników tlenowych, tlenu azotu oraz prostaglandyn uwolnionych z uszkodzonych komórek wydzielają szereg mediatorów zapalnych [5, 25–28]. Najszybciej, bo już po godzinie od urazu, wzrasta stężenie TNF- α oraz IL-1. Również w pierwszej dobie w dużej ilości wydzielana jest IL-6 [23, 29]. Te pierwsze „alarmowe” cytokiny, działając lokalnie i ogólnoustrojowo, odpowiadają między innymi za wzrost temperatury ciała, uwolnienie ACTH przez przysadkę mózgową, syntezę białek ostrej fazy przez wątrobę (takich jak CRP, fibrynogen, większość antyproteaz) [2, 30] oraz uwolnienie molekuł adhezyjnych (ICAM, ELAM, VCAM), z którymi wiążą się leukocyty, płytki krwi i makrofagi, co powoduje aktywację tych komórek i dalszą produkcję cytokin [31]. Inne ważniejsze produkowane mediatory prozapalne to IL-4, IL-8, INF-gamma, PAF, TXA 2, leukotrieny. Kolejnymi skutkami ich działania mogą być ból, obrzęk, zaczerwienienie, rozszerzenie naczyń, zwiększona przepuszczalność naczyń, nieszczelność ściany przewodu pokarmowego z następczą translokacją bakterii i ich toksyn [1, 32]. Pełny rozwój zapalenia trwa zwykle 24–48 godzin [2]. Koniecznie należy dodać, że prawie równocześnie z aktywacją mechanizmów prozapalnych rozpoczynana jest przeciwzapalna odpowiedź organizmu. Produkowane są substancje mające na celu hamowanie rozwoju zapalenia, jak na przykład antagoniści receptora TNF- α czy receptora IL-1. Jeśli proces ten jest dobrze kontrolowany przez ustrój, to po pewnym czasie objawy uogólnionej reakcji zapalnej całkowicie ustępują. Łatwo można to obserwować po zabiegach chirurgicznych. Na przykład gorączka ustępuje zwykle po 2–3 dniach, a po operacjach w jamie brzusznej pełny powrót perystaltyki następuje po 3–4 dniach [2].

Bywa jednak, że siły obronne organizmu nie są w stanie wyciszyć postępującego procesu zapalnego. Gdy objawom SIRS towarzyszą niewydolność narządowa, ograniczona hipoperfuzja (patrz niżej) lub hipotensja mówimy o ciężkim SIRS. Kolejnym etapem jest wstrząs, kiedy to mimo właściwej resuscytacji płynowej nie da się utrzy-

a few reports also prove the changes in the concentration of the chemokine RANTES, and MCP-1, which play an important role in the differentiation of T-cells [19, 20]. Ischemia-reperfusion trauma also causes an increase in the formation of oxygen free radicals [21]. Ischemia may cause excessive reaction of tissue macrophages towards the lipopolysaccharides present in the cell membranes of the Gram-negative bacteria and thus damage to body organs [22, 23]. The higher the degree of limb ischemia, the greater is the risk of bacterial infection and a subsequent development of SIRS.

Apart from the regulatory role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, it should be noted that the trauma itself leads to the activation of complements, tissue macrophages, monocytes, mast cells, the endothelium and blood platelets [24]. Some of these cells migrate to the inflammatory focus to remove the damaging agents such as fragments of tissue or cells and immune complexes, and then, under the influence of oxygen free radicals, nitrogen oxide and prostaglandins released from the injured cells, they secrete a number of inflammatory mediators [5, 25–28]. Very soon, that is after an hour of the injury, the levels of TNF- α and IL-1 increase. Also in the first day, a large amount of IL-6 is secreted [23, 29]. These first ‘alarming’ cytokines, by acting locally and systemically, are responsible (among other things) for the increase in body temperature, release of ACTH by the pituitary gland, the synthesis of acute phase proteins by the liver (such as CRP, fibrinogen, most antiproteases) [2, 30] and the release of adhesion molecules (ICAM, ELAM, VCAM), to which leukocytes, blood platelets and macrophages bind; that results in the activation of these cells and subsequent production of cytokines [31]. Other important proinflammatory mediators produced are IL-4, IL-8, INF-gamma, PAF, TXA 2 and leukotrienes. The further consequences of their actions may include pain, swelling, redness, vasodilation, increased vascular permeability and leakage of the alimentary tract wall with subsequent translocation of bacteria and bacteria toxins [1, 32]. Full development of inflammation usually takes 24–48 hours [2]. It must be also added that almost simultaneously to the activation of the proinflammatory mechanisms, anti-inflammatory response of the body is also initiated. Substances to inhibit the development of inflammation, such as TNF- α or IL-1 receptor antagonists, are produced. If the process is well controlled by the system, the symptoms of generalized inflammatory response disappear completely over time. It is easy to observe that after surgeries. For example, fever usually subsides after two to three days; after abdominal surgery a complete recovery of peristalsis occurs after three to four days [2].

Sometimes, however, the body’s defensive forces are not able to eradicate the ongoing inflammatory process. If the symptoms of SIRS are accompanied by organ failure, limited hypoperfusion (see below) or hypotension, we are dealing with severe SIRS. The next stage is a shock: despite appropriate fluid resuscitation, it is impossible to maintain a proper organ perfusion. The state in which the patient exhibits failure of at least two organs or sys-

mać prawidłowej perfuzji narządowej. Stan, w którym u chorego doszło do niewydolności co najmniej dwóch narządów lub układów: centralnego układu nerwowego, układu krążenia, niewydolności oddechowej, niewydolności wątroby lub niewydolności nerek, a homeostaza nie może być utrzymana bez odpowiedniej interwencji, nazywamy MODS (dawniej MOF — *multi-organ failure*), czyli zespół niewydolności wielonarządowej [1, 2].

Zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej może więc poprzedzać uszkodzenie narządów (SOF, MODS) [2, 16, 33, 34].

Tabela definicji (tab. III z piśm. [23]) oraz schemat:

SIRS* → ciężki SIRS → wstrząs → MODS

*pojęcie SIRS często kojarzone jest z sepsą, która jest zespołem ogólnoustrojowej reakcji zapalnej spowodowanej zakażeniem. Choć w okresie pooperacyjnym trudno jest rozróżnić te dwa stany kliniczne [35, 36], to jednak niektórzy autorzy uważają, że ich patogeniza jest inna [2, 37, 38].

Przydatność kliniczna SIRS

Roboczą hipotezą konferencji ACCP/SCCM z 1991 roku było założenie, że wczesne wykrycie sepsy może ostrzegać przed ryzykiem pogorszenia stanu pacjentów, a dzięki temu skuteczniejszą ich selekcję. Drugim celem było stworzenie wystandaryzowanych definicji, dzięki którym łatwo będzie porównywać wyniki prac badawczych oraz prób klinicznych leczenia sepsy oraz wstrząsu septycznego. Głównym ograniczeniem zaproponowanych definicji był brak badań oceniających ich rzeczywistą wartość kliniczną [1, 39]. Już od prawie 25 lat kolejne pokolenia lekarzy zadają sobie pytanie, czy stwierdzenie SIRS u badanego chorego ma sens, a jeśli tak, to jaki? Liczni autorzy stwierdzają, że kryteria rozpoznania tego zespołu są zbyt szerokie, by na ich podstawie próbować ocenić ryzyko powikłań [28, 35, 40–44]. Na przykład Pittet i wsp. wykazali, że wśród pacjentów oddziału intensywnej opieki pooperacyjnej SIRS występował aż u 93%, natomiast śmiertelność była na poziomie 8%. Na podstawie tych wyników stwierdzili, że test ten jest zbyt czuły i nie koreluje z wynikami leczenia [35]. Kolejni autorzy posuwają się dalej w krytyce, argumentując, że SIRS nie pomaga lekarzowi w wyjaśnieniu patofizjologii sepsy, a wręcz zmniejsza jego czułość i osłabia dążenie do określenia źródła ewentualnej infekcji [43, 45–47].

Niektórzy badacze uważają, że błąd często leży w złym zrozumieniu definicji SIRS. Mówi ona, że objawy zespołu są spowodowane nieznaną przyczyną. Tymczasem na przykład w przypadku chorych operowanych już sam zabieg może być powodem rozwoju SIRS. Podobnie jest wśród pacjentów urazowych [5, 28]. Sibbald i wsp. głoszą, że wskazane jest powtarzanie badania w kolejnych godzinach, bowiem do 24 godzin po operacji na podstawie obecności SIRS nie można prognozować dalszych losów chorego [28].

Jednak mimo powyższych kontrowersji SIRS był przez lata przedmiotem wielu badań i wiele z nich dowiodło jego wartości prognostycznych.

Okazuje się, że bardzo wielu informacji dostarcza już pierwsze badanie pacjenta. Autorzy japońscy przeprowadzili badanie retrospektywne obejmujące 2180 pacjen-

tems (the central nervous and cardiovascular systems; respiratory, liver or kidney failure) and when homeostasis cannot be maintained without adequate intervention is referred to as MODS (formerly MOF), which stands for multiple organ dysfunction syndrome [1, 2].

SIRS may therefore precede damage to organs (SOF, MODS) [2, 16, 33, 34].

Definition table (Table III from ref. [23]) and the following schematic pattern:

SIRS* → heavy SIRS → shock → MODS

*the concept of SIRS is often associated with sepsis, that is a systemic inflammatory response syndrome induced by infection. Although it is difficult to distinguish between these two clinical conditions in the postoperative period [35, 36], some authors believe that their pathogeneses differ [2, 37, 38].

Clinical relevance of SIRS

The working hypothesis for the ACCP/SCCM Conference in 1991 was the assumption that early detection of sepsis may serve as a warning method against the risk of deterioration in the patient's condition, and thus provide for a more effective selection. The second objective was to develop some standardized definitions which would make it easier to compare the results of research and clinical trials for the treatment of sepsis and septic shock. The main limitation of the proposed definitions was a lack of studies evaluating their actual clinical value [1, 39]. For nearly twenty-five years subsequent generations of physicians have been trying to answer the question whether diagnosing SIRS in a patient makes sense, and if so, why. Many authors state that the criteria for diagnosing that syndrome are too extensive to suffice as the basis for attempts at assessing the risk of complications [28, 35, 40–44]. For example, Pittet *et al.* showed that SIRS occurred in up to 93% of patients of Postoperative Intensive Care Units, while the mortality rate reached 8%. Based on these results, they found that the test is overly sensitive and does not correlate with the results of treatment [35]. Subsequent authors have gone further in the criticism, arguing that SIRS does not help a physician explain the pathophysiology of sepsis, and it even reduces their alertness and decreases the desire to determine the source of possible infection [43, 45–47].

Some researchers believe that the problem often lies in the poor understanding of the definition of SIRS which states that the symptoms of the syndrome are induced by an unknown cause. However, in the case of patients operated on, the very surgery may be the reason for the development of SIRS. It is similar with trauma patients [5, 28]. Sibbald *et al.* state that it is desirable to repeat the test within consecutive hours, as after 24 hours post surgery the patient's prognosis cannot be based on the presence of SIRS [28].

However, despite these controversies, systemic inflammatory response syndrome was the subject of research for many years and the results often proved its prognostic value.

tów przywiezionych przez zespoły ratownicze do szpitali. U 14,6% z nich SIRS stwierdzono już dwie godziny po pojawieniu się na izbie przyjęć, a u 17,8% w czasie całej hospitalizacji. Tylko u 71 (18,3%) z 389 chorych z obecnym SIRS zespół ten rozwinął się dopiero po przyjęciu na oddział. To sugeruje, że SIRS skutecznie wskazuje rzeczywistość ciężko chorych pacjentów przyjmowanych na izbę przyjęć w trybie nagłym [39].

Podobne wnioski wyciągają Stephenson i wsp., 179 chorych badanych na chirurgicznej izbie przyjęć podzielili na dwie grupy w zależności od stwierdzenia SIRS bądź nie. Udowodnili, że ci pierwsi statystycznie częściej wymagali stosowania procedur terapeutycznych, a szczególnie interwencji chirurgicznych. Dłuższy był również czas ich hospitalizacji oraz wyższa śmiertelność [48]. Powyższe wyniki pozostają w zgodzie z rezultatami innych prac dotyczących chorych zjawiających się na izbie przyjęć [49, 50].

Opublikowano wiele badań zawierających dowody na to, że rozpoznanie SIRS ma związek z:

- rozwojem niewydolności jedno lub wielonarządowej [51, 52];
- wzrostem częstości zgonów [4, 39, 48, 50, 52, 53–57];
- wydłużeniem czasu hospitalizacji [4, 48, 51, 55, 58–61];
- wydłużeniem czasu pobytu na oddziale intensywnej terapii [4, 62];
- rozwojem infekcji, sepsy, ciężkiej sepsy [39, 51–55, 57–61, 63].

Niektórzy autorzy starają się zwiększyć swoistość badań, których przedmiotem jest SIRS. Badania dotyczyły zależności wyników leczenia między innymi z czasem trwania zespołu oraz liczby rozpoznanych pozytywnych kryteriów.

Na przykład Talmor i wsp. po zbadaniu 2300 chorych na oddziale intensywnej opieki pooperacyjnej stwierdzili, że co prawda istnieje silny związek częstości występowania SIRS w pierwszym dniu pobytu na oddziale, ale to samo badanie w dniu drugim dostarcza już kolejnych informacji dotyczących także przeżycia chorych, długości ich hospitalizacji na oddziale oraz w szpitalu, co pozostaje w silnym związku z dokładniejszymi skalami, jak na przykład APACHE II i III oraz MODS. Zauważyli również, że u zmarłych liczba stwierdzonych pozytywnych kryteriów była większa każdego dnia hospitalizacji. Największa zaś śmiertelność dotyczyła chorych, u których odnotowano 4 pozytywne kryteria w drugim lub trzecim dniu leczenia. Ciekawe jest również to, że spośród pacjentów, u których odnotowano zmniejszenie nasilenia uogólnionej odpowiedzi zapalnej z dnia pierwszego na drugi, pobyt na oddziale był wyraźnie krótszy [4].

Zależność między ustępowaniem SIRS lub wydłużeniem się czasu jego trwania a wynikami leczenia obserwowali również inni autorzy [64, 65].

Po ciekawym wieloośrodkowym badaniu kohortowym przeprowadzonym z udziałem ponad 3000 chorych leczonych na oddziale intensywnej terapii Sprung i wsp. wyciągnęli wniosek, że stwierdzenie 3 lub 4 dodatknych kryteriów SIRS ma silny związek z infekcją, rozwojem ciężkiej sepsy, a nawet wstrząsu septycznego. Niezależnie od obecności lub braku infekcji wzrost nasilenia omawianego zespołu wiązał się z wydłuże-

It turns out that a lot of information is already provided by the first examination of the patient. Japanese authors conducted a retrospective study involving 2180 patients taken to hospitals by rescue teams. In 14.6% of them SIRS was found as early as after two hours of admission to the Admissions Room, and in 17.8% during the entire period of hospitalization. Only in 71 (18.3%) out of 389 patients with SIRS present, the syndrome developed after admission to a specific unit. This suggests that SIRS effectively indicates the critically ill patients admitted to the Admissions Room due to emergency [39].

Similar conclusions were drawn by Stephenson *et al.*, 179 patients studied in the Surgical Admissions Room were divided into two groups: one of those diagnosed with a generalized inflammatory reaction, and the other without such diagnosis. They proved that the former group statistically more often required the use of therapeutic procedures, especially surgical interventions. The time of their hospitalization was also longer and the mortality rate was higher [48]. These results are in agreement with the results of other studies related to those patients who reported to the Emergency Room [49, 50].

A number of published studies contain the evidence that the diagnosis of SIRS is associated with the following factors:

- development of single or multiple organ failure [51, 52];
- increase in the incidence of deaths [4, 39, 48, 50, 52, 53–57];
- longer hospitalization [4, 48, 51, 55, 58–61];
- longer stay in the Intensive Care Unit [4, 62];
- development of infection, sepsis or severe sepsis [39, 51–55, 57–61, 63].

Some authors try to increase the specificity of their studies focusing on the systemic inflammatory response syndrome. The studies related to the relationship between treatment results, e.g. the duration of syndrome and the number of any positive criteria identified.

Talmor *et al.* for example, having examined two thousand three hundred patients in the Postoperative Intensive Care Unit, concluded that while there is a strong relationship between the incidence of SIRS on the first day of hospitalization in the unit, the patient's examination repeated on the second day provides further information related to the survival of patient, the length of their stay in the unit and the hospital itself, which is strictly connected with more accurate scales, e.g. APACHE II and III and MODS. They also noted that the number of positive criteria found in the deceased patients got higher each day of their hospitalization. The greatest mortality is related to those patients who exhibited four positive criteria on the second or third day of treatment. It is also interesting that among the patients who reported reduced severity of the generalized inflammatory response on the second day as compared to the first day, their stay in the unit was significantly shorter [4].

The relationship between the regression of SIRS or extension of its duration and treatment outcomes was also observed by other authors [64, 65].

Similarly, after an interesting multicenter cohort study conducted among over three thousand patients treated

niem czasu hospitalizacji, rozwojem niewydolności narządowej oraz wzrostem śmiertelności, dobrze korelując ze skalą SAPS II [51].

NeSmith i wsp. udowodnili, że ciężka postać SIRS (4 dodatnie kryteria) w dniu przyjęcia daje możliwość przewidzenia wydłużenia czasu leczenia na oddziale intensywnej terapii prawie tak samo dobrze jak skala ISS, która jest standardem w określaniu długości pobytu na takich oddziałach [62].

Stephenson i wsp. zbadali również możliwość prognozowania w zależności od rodzaju stwierdzonego kryterium SIRS. Okazało się, że najsilniejszy związek z koniecznością operacji oraz śmiertelnością wśród chorych przyjmowanych na chirurgiczną izby przyjęć ze wskazań nagłych ma częstość oddechu. Mniej swoiste jest stężenie leukocytów, a najmniej wspólnie szybkość akcji serca oraz temperatura ciała [48].

Ciekawy eksperyment zastosowali Sugita i wsp., wprowadzając nowe pojęcie jakim jest DSOF, definiwane jako czas od momentu pierwszego rozpoznania SIRS do czasu rozpoznania wstrząsu lub niewydolności narządowej. Wykazali oni, że DSOF krótszy niż 24 godziny jest dobrym czynnikiem prognostycznym śmiertelności wewnątrzszpitalnej wśród chorych leczonych na oddziale intensywnej terapii z powodu sepsy [56].

Jeszcze dalej posunęli się Asayama i Aikawa, tworząc definicję tak zwanej *high-risk* SIRS. Jej warunki są spełnione, gdy u chorego prezentującego objawy SIRS stwierdzi się dodatkowo co najmniej jedno z wymienionych kryteriów: częstość akcji serca $> 140/\text{min}$, stężenie CRP $> 5,0 \text{ mg/dl}$, liczbę płytek krwi $< 120\,000/\mu\text{l}$. Wykazali, że wartość predykcyjna dodatnia dla śmiertelności w przypadku *high-risk* SIRS rozpoznanego na izbie przyjęć wynosi około 30%, natomiast w przypadku „prostego” SIRS 12,3% [39].

Podsumowując, należy stwierdzić, że podstawową zaletą używania SIRS jako skali prognostycznej jest łatwość i szybkość badania jego kryteriów, a także praktycznie brak związanych z tym kosztów. Jedynym bowiem ocenianym wskaźnikiem laboratoryjnym jest liczba leukocytów w mililitrze krwi, a przecież badanie morfologii jest podstawowym badaniem laboratoryjnym wykonywanym i często powtarzanym u właściwie wszystkich pacjentów izb przyjęć, szpitalnych oddziałów ratunkowych oraz oddziałów wewnątrzszpitalnych. Wielokrotnie udowodniono jego dobrą korelację ze znacznie droższymi i trudnymi skalami prognostycznymi, takimi jak APACHE II, APACHE III, SAPS, ISS, MODS [4, 51]. Trzeba podkreślić, że zastosowanie tych skal w praktyce jest często niemożliwe i ogranicza się praktycznie do oddziałów intensywnej terapii. Ocena kryteriów zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, możliwa do wykonania przy łóżku chorego, pozwala lekarzowi na przeprowadzenie szybkiej selekcji chorych i dzięki wyróżnieniu tych, u których większe jest ryzyko poważnych powikłań, włączenie właściwej terapii, zwiększenie czujności oraz ewentualne wykonanie kolejnych rozszerzonych testów laboratoryjnych [51]. Ocena SIRS może dostarczyć pożytecznych informacji także ratownikom medycznym i

at the Intensive Care Unit, Sprung *et al.* concluded that finding three or four positive criteria for SIRS is closely related to infection and development of severe sepsis or even septic shock. Regardless of the presence or absence of infection, increase in the severity of the syndrome under discussion was associated with longer hospitalization, development of organ failure and increased mortality, correlating well with SAPS II [51].

Nesmith *et al.* demonstrated that a severe form of SIRS (four positive criteria met) found on the day of admission provides for the opportunity to predict the extension of treatment in the ICU almost as well as ISS which is the standard for determining the length of stay in such units [62].

Stephenson *et al.* also examined the possibility of forecasting according to the nature of the SIRS criterion found. It turned out that respiratory rate has the closest relationship with the necessity of surgery and mortality among patients admitted to the Surgical Admissions Room due to emergency. Less specific is the level of leukocytes, and the least specific are jointly the heart rate and body temperature [48].

An interesting experiment applied by Sugita *et al.* introduced a new concept of DSOF, defined as the time from the first diagnosis of SIRS to the moment when shock or organ failure is diagnosed. They proved that DSOF shorter than 24 hours is a good predictor of in-hospital mortality among patients treated in the ICU due to sepsis [56].

Even further went Asayama and Aikawa, who created a definition of the so-called high-risk SIRS. Its conditions are met, if the patient presenting symptoms of SIRS additionally shows at least one of the following criteria: heart rate $> 140 \text{ bpm}$; CRP $> 5.0 \text{ mg/dl}$; blood platelet count $< 120\,000/\mu\text{l}$. The authors showed that the positive predictive value for mortality in the case of high-risk SIRS identified in the Admissions Room is approximately 30%, whereas in the case of ‘simple’ SIRS, it is 12.3% [39].

The overall conclusion is that the primary advantage of using SIRS as a prognostic scale is the ease and speed of testing for its criteria, and virtually no related costs. After all, the only laboratory indicator assessed here is the number of leukocytes per milliliter of blood, and yet the study of morphology is the basic laboratory test performed, often repeated in virtually all patients in Admissions Rooms, Hospital Emergency Departments and in-hospital units. It has been repeatedly proven that it is in good correlation with the much more expensive and difficult prognostic scales, such as APACHE II, APACHE III, SAPS, ISS or MODS [4, 51]. It should be emphasized that the use of these scales in practice is often impossible and practically confined to the Intensive Care Units. Assessment of the criteria for systemic inflammatory response syndrome, feasible at the patient’s bedside, allows the physician to perform a swift selection of patients and recognize those with a higher risk of serious complications, thus introducing appropriate therapy, increasing vigilance and possibly performing subsequent extended laboratory tests [51]. Rating SIRS may also provide useful information to

pielęgniarkom. Ratownicy medyczni mogą posilkować się tą wiedzą podczas podejmowania decyzji o transporcie chorych do szpitali, z kolei pielęgniarki, szacując długość pobytu pacjenta na oddziale, mogą po rozpoznaniu SIRS stwierdzić potrzebę ułożenia chorego na materacu przeciwoleżynowym [62].

Piśmiennictwo (References)

1. Bone R, Balk R, Cerra F *et al.* Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies and sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101: 1644–1655.
2. Nystrom PO. The systemic inflammatory response syndrome: definitions and aetiology. *J Antimicrob Chemother.* 1998; 41 (Suppl. A): 1–7.
3. Beal A, Cerra F. Multiple organ failure syndrome in the 1990s. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *JAMA* 1994; 27: 226–233.
4. Talmor M, Hydo L, Barie P. Relationship of systemic inflammatory response syndrome to organ dysfunction, length of stay, and mortality in critical surgical illness: effect of intensive care unit resuscitation. *Arch Surg.* 1999; 134: 81–87.
5. Menger MD, Vollmar B. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and sepsis in surgical patients. *Intensive Care Med.* 1996; 22: 616–617.
6. Galle G, De Maertelaer V, Motte S *et al.* Early inflammatory response after elective abdominal aneurysm repair: a comparison between endovascular procedure and conventional surgery. *J Vasc Surg.* 2000; 32: 234–246.
7. Boyle J, Goodall S, Thompson J *et al.* Endovascular AAA repair attenuates the inflammatory and renal responses associated with conventional surgery. *J Endovasc Ther.* 2000; 7: 359–371.
8. Elenkov IJ. Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance. *Ann NY Acad Sci.* 2004; 1024: 138–146.
9. Marik PE. Critical illness related corticosteroid insufficiency. *Chest* 2009; 135: 181–193.
10. O'Sullivan ST, Lederer JA, Rodrick ML *et al.* Major injury leads to predominance of the T helper-2 lymphocyte phenotype and diminished interleukin 12 production associated with decreased resistance to infection. *Ann Surg.* 1995; 222: 482–490.
11. Decker D, Schondorf M, Bidlingmaier F *et al.* Surgical stress induces a shift in the type-1/type-2 T helper cell balance, suggesting down-regulation of cell mediated and up-regulation of antibody-mediated immunity commensurate to the trauma. *Surgery* 1996; 119: 316–325.
12. Lederer JA, Rodrick ML, Mannick JA. The effects of injury on the adaptive immune response. *Shock* 1999; 11: 153–159.
13. Faist I, Kupper TS, Baker CC *et al.* Depression of cellular immunity after major injury. Its association with posttraumatic complications and its reversal with immunomodulation. *Arch Surg.* 1986; 121: 1000–1005.
14. Ochoa JB, Strange J, Kearney P *et al.* Effects of L-arginine on the proliferation of T lymphocyte subpopulations. *J Parenter Enteral Nutr.* 2001; 25: 23–29.
15. Woodburn K, May J, White G. Endoluminal abdominal aortic aneurysm surgery. *Br J Surg.* 1998; 85: 435–443.
16. Bown MJ, Nicholson ML, Bell PR, Sayers RD. The systemic inflammatory response syndrome, organ failure, and mortality after abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2003; 37: 600–606.
17. Marik PE, Flemmer M. The immune response to surgery and trauma: implications for treatment. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012; 73: 802–808.
18. Tan LR, Waxman K, Clark L *et al.* Superoxide dismutase and allopurinol improve survival in an animal model of hemorrhagic shock. *Am Surg.* 1993; 59: 797–800.
19. Jedynak M, Siemiątkowski A, Gacko M, Mroczo B, Borkowski J. Serum concentrations of MCP-1 and RANTES in patients during aortic surgery: the relationship with ischemia-reperfusion. *Arch Immunol Ther Exp.* 2004; 52: 201–207.
20. Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery* 2000; 127: 117–126.
21. Lorne E, Zmijewski JW, Zhao X *et al.* Role of extracellular superoxide in neutrophil activation: interactions between xanthine oxidase and TLR4 induce proinflammatory cytokine production. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2008; 294: C985–C993.
22. Liu P, McGuire GM, Fisher MA, Farhood A, Smith CW, Jaeschke H. Activation of Kupffer cells and neutrophils for reactive oxygen formation is responsible for endotoxin-enhanced liver injury after hepatic ischaemia. *Shock* 1995; 3: 56–62.
23. Ziegenfuss T, Wanner GA, Grass C *et al.* Mixed agonistic-antagonistic cytokine response in whole blood from patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair. *Intensive Care Med.* 1999; 25: 279–287.
24. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunology Today* 1994; 15: 74–80.
25. Kaźmierczuk T. Zespół uogólnionej reakcji zapalnej w ostrym zapaleniu trzustki. Praca doktorska, Zabrze 2000.
26. Waxman K. Shock: ischaemia, reperfusion, and inflammation. *New Horizons* 1996; 4: 153–160.
27. Ayala A, Wang P, Ba ZF, Perrin MM, Ertel W, Chaudry IH. Differential alterations in plasma IL-6 and TNF concentrations after trauma and hemorrhage. *Am J Physiol.* 1991; 260: 167–171.
28. Sibbald WJ, Doig G, Inman KJ. Sepsis, SIRS and infection. *Intensive Care Med.* 1995; 21: 299–301.
29. Swartbol P, Truedsson L, Norgren L. Inflammatory response and its consequence for the clinical outcome following aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2001; 21: 393–400.
30. Morikage N, Esato K, Zenpo N *et al.* Is endovascular treatment of abdominal aortic aneurysms less invasive regarding the biological responses? *Surg Today* 2000; 30: 142–146.
31. Engelberts I, Samyo SK, Leeuwenberg JF, van der Linden CJ, Buurman WA. A role for ELAM-1 in the pathogenesis of MOF during septic shock. *J Surg Res.* 1992; 53: 136–144.
32. Murray MJ, Coursin DB. Multiple Organ Dysfunction Syndrome. *Yale J Biol Med.* 1993; 66: 501–510.
33. Norwood M, Bown M, Lloyd P, Bell P, Sayers R. The clinical value of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004; 27: 292–298.
34. Hirai S, Hamanaka Y, Mitsui N, Isaka M, Sutoh M. Prospective study of systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery as a effective indicator. *Kyobu Geka* 2004; 57: 455–458.
35. Pittet D, Rangel-Frausto S, Li N *et al.* Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients. *Intensive Care Med.* 1995; 21: 1–6.

36. Novotny AR. Biomarkers in SIRS and sepsis: Quo vadis?. *J Emerg Trauma Shock* 2010; 3: 36–38.
37. Herzum I, Renz H. Inflammatory markers in SIRS, sepsis and septic shock. *Curr Med Chem*. 2008; 15: 581–587.
38. Arkader R, Troster EJ, Lopes MR et al. Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Arch Dis Child* 2006; 91: 117–120.
39. Asayama K, Aikawa N. Evaluation of systemic inflammatory response syndrome criteria as a predictor of mortality in emergency patients transported by ambulance. *Keio J Med*. 1997; 47: 19–27.
40. Bone RC. Sepsis, sepsis syndrome, and the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *Gulliver in Laputa. JAMA* 1995; 273: 155–156.
41. Opal SM. The uncertain value of the definition for SIRS. *Chest* 1998; 113: 1442–1443.
42. Vincent JL. Sepsis definitions. *Lancet* 2002; 2: 135.
43. Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med*. 1997; 25: 372–374.
44. Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al., for the International Sepsis Definitions Conference 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definition Conference. *Intensive Care Med*. 2003; 29: 530–538.
45. Abraham E, Matthay MA, Dinarello CA et al. Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. Time for reevaluation. *Crit Care Med*. 2000; 28: 232–235.
46. Cohen J, Guyatt G, Bernard GR. New strategies for clinical trials in patients with sepsis. *Crit Care Med*. 2001; 29: 880–886.
47. Zahorec R. Definitions for the septic syndrome should be reevaluated. *Intensive Care Med*. 2000; 26: 1870.
48. Stephenson JA, Gravante G, Butler NA, Sorge R, Sayers RD, Bown MJ. The systemic inflammatory response syndrome (SIRS) — number and type of positive criteria predict interventions and outcomes in acute surgical admissions. *World J Surg*. 2010; 34: 2757–2764.
49. Jaimes F, Garces J, Cuervo J et al. The systemic inflammatory response syndrome (SIRS) to identify infected patients in the emergency room. *Intensive Care Med*. 2003; 29: 1368–1371.
50. Sun D, Aikawa N. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome and the evaluation of SIRS criteria as a predictor of severity in patients hospitalized through emergency services. *Keio J Med* 1999; 48: 28–37.
51. Sprung CL, Sakr Y, Vincent JL et al. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients (SOAP) study. *Intensive Care Med*. 2006; 32: 421–427.
52. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273: 117–123.
53. Yoshimoto Y, Tanaka T, Hoya K. Acute systemic inflammatory response syndrome in subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2001; 32: 1989–1993.
54. Afessa B. Systemic inflammatory response syndrome in patients hospitalized for gastrointestinal bleeding. *Crit Care Med*. 1999; 27: 554–557.
55. Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV et al. European Sepsis Group. Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome in critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168: 77–84.
56. Sugita H, Kinoshita Y, Baba H. The duration of SIRS before organ failure is a significant prognostic factor of sepsis. *Int J Emerg Med*. 2012; 5: 44.
57. Keel M, Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. *Injury* 2005; 36: 692–709.
58. Bochicchio GV, Napolitano LM, Joshi M, McCarter RJ, Scalea TM. Systemic Inflammatory response syndrome score at admission independently predicts infection in blunt trauma patients. *J Trauma* 2001; 50: 817–820.
59. Malone DL, Kuhls D, Napolitano LM, McCarter R, Scalea TM. Back to basics: validation of the admission systemic inflammatory response syndrome score in predicting outcome in trauma. *J Trauma* 2001; 51: 458–463.
60. Napolitano LM, Ferrer T, McCarter R, Scalea TM. Systemic inflammatory response syndrome score at admission independently predicts. *J Trauma* 2000; 49: 647–652.
61. Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med*. 2000; 26 (Suppl. 1): S64–S74.
62. NeSmith EG, Weinrich SP, Andrews JO, Medeiros RS, Hawkins ML, Weinrich M. Systemic inflammatory response syndrome score and race as predictors of length of stay in the intensive care unit. *Am J Crit Care* 2009; 18: 339–346.
63. Comstedt P, Storgaard M, Lassen AT. The systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in acutely hospitalised medical patients: a cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2009; 17: 67.
64. Haga Y, Beppu T, Doi K et al. Systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunction following gastrointestinal surgery. *Crit Care Med*. 1997; 25: 1994–2000.
65. Bochicchio GV, Napolitano LM, Joshi M et al. Persistent systemic inflammatory response syndrome is predictive of nosocomial infection in trauma. *J Trauma* 2002; 53: 245–250.

Adres do korespondencji (Address for correspondence):

dr n. med. Grzegorz Hadasik
Oddział Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny „Męgregz”
ul. Edukacji 102, 43–100 Tychy
e-mail: hadasik.g@gmail.com
tel.: 796–583–737

Praca wpłynęła do Redakcji: 25.09.2014 r.